КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВНА ПЪРВИЧНА МИКРОЦЕФАЛИЯ С ЕПИЛЕПСИЯ

А. Шопова[1,2]

[1] МБАЛНП „Св. Наум", София
[2] Катедра по Неврология, Медицински Университет, София

A CASE REPORT OF PRIMARY AUTOSOMAL RECESSIVE MICROCEPHALY WITH EPILEPSY

A. Shopova[1,2]

[1] UMHATNP "St. Naum"- Sofia
[2] Department of Neurology, Medical University, Sofia

ABSTRACT:

Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH) is a rare disease in the development of the nervous system. The main clinical features are congenital microcephaly and moderate to severe mental retardation. So far, seven genes responsible for MCPH have been identified. In the diagnostic criteria for MCPH, frequent epileptic seizures are considered as an exclusion factor. Patients origined from families with inbreeding, with microcephaly associated with epilepsy have been reported with ASPM-gene mutation. This case describes a patient with a clinical diagnosis of MCPH and epilepsy. The patient is from a family with inbreeding, with a younger brother with microcephaly and epilepsy. The genealogy tree is explored; clinical description of polymorphic epileptic seizures, EEG studies; neuropsychological research; neurodegenerative findings on the MRI. Advances in molecular genetics offer a broadening of the clinical spectrum in patients with MCPH to aid prenatal diagnosis.

KEY WORDS: autosomal recessive microcephaly; epilepsy; ASPM gene.

РЕЗЮМЕ:

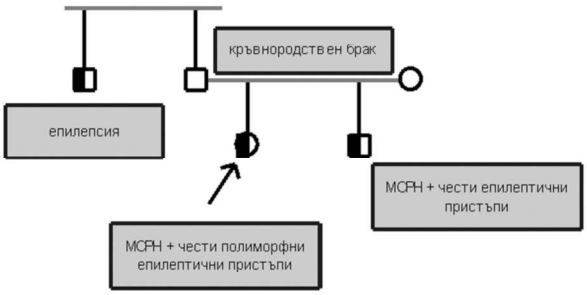
Автозомно-рецесивната първична микроцефалия (MCPH) е рядко заболяване в развитието на нервната система. Основните клинични характеристики са вродена микроцефалия и умерено към тежко умствено изоставане. До момента са установени седем гена, отговорни за MCPH. В диагностичните критерии за MCPH честите епилептични пристъпи се приемат за изключващ фактор. Описани са пациенти от кръвнородствени бракове, с мутация в ASPM-гена, при които е наблюдавана микроцефалия, съчетана с епилепсия. Представеният случай описва пациентка с клинична диагноза MCPH и епилепсия. Пациентката е от кръвнородствен брак, с по-малък брат с микроцефалия и епилепсия. Разгледани са генеалогичното дърво; клиничната картина с полиморфни епилептични пристъпи, ЕЕГ изследвания; невропсихологично изследване; невроизобразяваща находка изследване. Напредъкът в молекулярната генетика предлага разширяване на клиничния спектър при пациенти с MCPH в помощ на пренаталната диагностика.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: автозомно рецесивна микроцефалия; епилепсия; ASPM-ген.

Въведение: Автозомно рецесивната първична микроцефалия (MCPH-MIM 251200) е рядко заболяване в развитието на нервната система. Основна причина за умствена изостаналост е микроцефалията („малка глава"), при която обиколката на главата се намалява поради вроден дефицит на мозъчното развитие на плода, засягащ предимно мозъчната кора (7, 8). Микроцефалията има хетерогенна етиология:фактори на околната среда и генетични фактори (3, 12). Епилептичните пристъпи преобладават във висок процент при пациенти с микроцефалия (1, 11). Фамилната микроцефалия е предимно автозомно рецесивна (1). MCPH е клинично определена като вродена микроцефалия с обиколка на главата най-малко три стандартни отклонения (SDs) под очакваното средно за възрастта и пола, с умствено изоставане. Основните диагностичните критерии за MCPH са вродената микроцефалия и умерено към тежко умствено изоставане, с допълнителни клинични прояви от нисък ръст, малформативни стигми и епилепсия. При пациенти с MCPH се смята, че гърчовете не са по-чести, отколкото в общата популация. Показана е генетична хетерогенност на MCPH, с картирането на седем локуса (MCPH 1-7) и идентифициране на 7 гена, отговорни за MCPH: Microcephalin, WDR62, ASPM, CEP152, CDK5RAP2, CENPJ и STIL. Всички от които са клинично неразличими заболявания (5, 9). Мутации в MCPH1 (микроцефалин; MIM 607117) върху хромозома 8p23 и в ASPM (абнормен времеподобен протеин, свързан с микроцефалия; MIM 605481) на хромозома 1q31.3 са идентифицирани да причиняват съответно MCPH1 и MCPH5, като ASPM мутациите са най-честата причина за MCPH. (2, 4, 6). Въпреки високата честота на епилепсия при пациенти с микроцефалия, честите припадъци са считани за изключващ критерий в клиничната характеристика на MCPH. В последствие Shen J. и съавтори, в едно от проучванията си докладват, че при изследваните от тях пациенти с MCPH и чести епилептични пристъпи, се идентифицира мутация в ASPM-гена (10).

Клиничен случай:

Пациентката е родена от нормално протекли бременност и раждане, от кръвнородствен брак - родителите са втори братовчеди. По бащина линия има чичо с епилептични пристъпи, без сигурни данни за микроцефалия и ментална абнормност. По-малкият брат на пробанда е с диагностицирана епилепсия, микроцефалия и умствено изоставане.



Графика №1: Генеалогично дърво

При пациентката е установено от ранните детски години изоставане в невропсихичното развитие. От девет годишна възраст започнала да получава чести, до почти ежедневни пристъпи. Описани са полиморфни епилептични пристъпи: с фокално начало, със завъртане на главата и/или тялото надясно, втренчване, с последваща промяна на съзнанието; по-редки, до 1-2 пъти седмично, имала двустранни тонични, тонично-клонични и атонични пристъпи. Двукратно е имала и епилептични статуси.

През годините е провеждано антиепилептично лечение с разнообразни медикаменти като монотерапия и в различни комбинации (Phenobarbital, Clonazepam, Depakin Chrono, Levetiracetam). На фона на АЕТ с Carbamazepine 900 mg дневно, нисък дози Clonazepam 0.5 mg дневно без промяна в пристъпната честота.

Проведени изследвания:

В амбулаторни условия е проведено видео-електроенцефалографско изследване (Видео-ЕЕГ): с ЕЕГ данни за дезорганизирана и забавена за възрастта активност, с недобра организация по време на сън, с данни за епилептиформени промени с огнищен характер асинхронно в двете хемисфери, по-активни в дясно, с максимум темпорофронтално.

Поради персистиране на полиморфните пристъпи пациентката е хоспитализирана в Клиника по Пароксизмални състояния, отделение по Епилепсии, МБАЛНП „Св. Наум“, проведени са съответните изследвания:

1. Неврологичен статус: Квадрипирамиден и дискоординационен синдром.

2. ЕЕГ изследване: дезорганизирана и забавена за възрастта активност, с дифузни и неспецифични промени.

3. Серумно ниво на антиконвулсанта: Carbamazepine - 30 μmol/l, в границите на терапевтичното плазмено ниво.

4. МРТ на главен мозък: двустранна полимикрогирия с по-малък размер на дясна хемисфера. (Фигура №1)

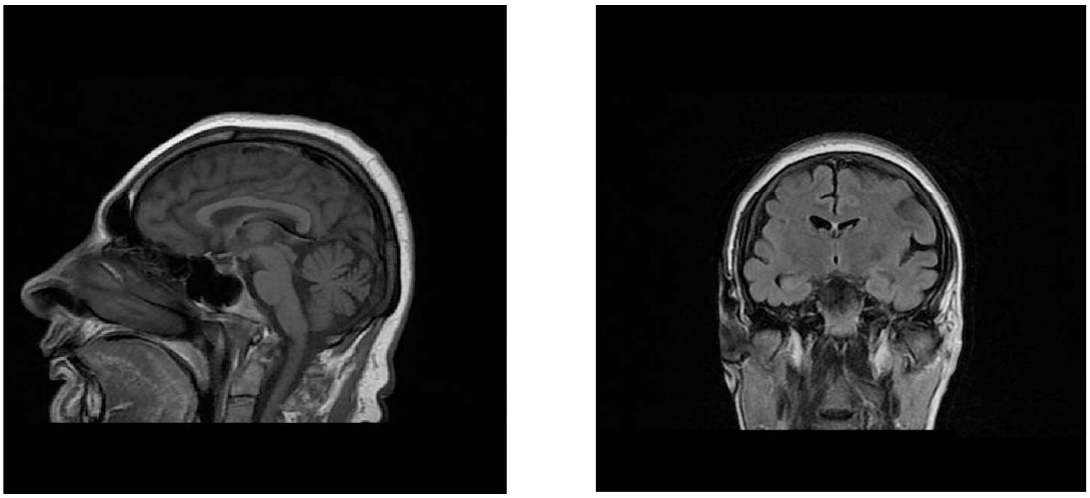
5. Невропсихологично изследване: психологичният статус е с данни за изоставане в интелектуалното функциониране в границите на умерена степен - IQ< 55.

Провеждано лечение:

През годините е провеждано антиепилептично лечение с разнообразни медикаменти като монотерапия и в различни комбинации (Phenobarbital, Clonazepam, Depakin Chrono, Levetiracetam). На фона на антиепилептична терапия с Carbamazepine 900 mg дневно, нисък дози Clonazepam 0.5 mg дневно без промяна в пристъпната честота.

По време на хоспитализацията в клиниката, предвид персистиране на пристъпите, данните от кръвните изследвания, серумното ниво на антиконвулсанта, ЕЕГ изследването, терапията се коригира, като се замени по схема Карбамазепин с Валпроат и се добави Ламотрижин. На фона на Lamictal 200 mg дневно и Depakin Chrono 1500 mg дневно се постигна намаляване на честотата на описаните пристъпи.

Обсъждане: С напредъка на молекулярната генетика, установяването на мутация в ASPM-гена, навежда на мисълта, че може би фенотипният спектър на МСРН трябва да бъде разширен, за да включва епилептични пристъпи, а пациентите с припадъци, които иначе отговарят на определението за МСРН, трябва да бъдат съветвани да проведат генетични изследвания за мутация в известни МСРН гени. Като се има предвид високата честота на епилептични пристъпи при пациенти с микроцефалия, вероятно голям брой семейства с микроцефалия и припадъци са систематично изключвани от изследвания в насока МСРН. Причисляването на тези семейства ще помогне за усъвършенстване на картирането на други локуси на МСРН, където отговорните гени все още не са идентифицирани (10).



Фигура №1

Заключение: Клиничните характеристики със съчетанието на микроцефалия, умствено изоставане, генеалогичните данни за автозомно-рецесивно унаследяване, които са комбинирани с чести и полиморфни епилептични пристъпи, въпреки липсата на генетично изследване, ни дадоха основание да причислим случая към описаните в литературата пациенти с MCPH и мутация в ASPM-гена.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Abdel-Salam, G.M., Halasz, A.A., Czeizel, A.E. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. Dev. Med. Child Neurol., 2000,42, 11,760–767.
2. Bond, J., Scott, S., Hampshire, D.J., et al. Protein-truncating mutations in ASPM cause variable reduction in brain size. Am.J. Hum. Genet., 2003, 73, 6,1170–1177.
3. Cowie, V.A. Microcephaly: a review of genetic implications in its causation. J. Ment. Defic. Res., 1987, 31, 3, 229–233.
4. Jackson, A.P., Eastwood, H., Bell, S.M., et al. Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. Am. J. Hum. Genet., 2002, 71, 1,136–142.
5. Jackson, A.P., McHale, D.P., Campbell, D.A., et al. Primary autosomal recessive microcephaly (MCPH1) maps to chromosome 8p22-pter. Am. J. Hum. Genet., 1998, 63, 2, 541–546.
6. Kumar, A., Blanton, S.H., Babu, M., et al. Genetic analysis of primary microcephaly in Indian families: novel ASPM mutations. Clin. Genet., 2004, 66, 4, 341–348.
7. Mochida, G.H., Walsh, C.A. Molecular genetics of human microcephaly. Curr. Opin. Neurol., 2001, 14, 2, 151–156.
8. Qazi QH, Reed TE. A possible major contribution to mental retardation in the general population by the gene for microcephaly. Clin Genet1975;7 (2) :85–90.
9. Roberts, E., Hampshire, D.J., Pattison, L., et al. Autosomal recessive primary microcephaly: an analysis of locus heterogeneity and phenotypic variation. J. Med. Genet., 2002, 39, 10, 718–721.
10. Shen, J., Eyaid, W., Mochida, G.H., et al. ASPM mutations identified in patients with primary microcephaly and seizures. Journal of Medical Genetics, 2018, 42, 9.
11. Tolmie, J.L., McNay, M., Stephenson, J.B., et al. Microcephaly: genetic counselling and antenatal diagnosis after the birth of an affected child. Am. J. Med. Genet., 1987, 27, 3, 583–594.
12. Woods, C.G. Human microcephaly. Curr. Opin. Neurobiol., 2004, 14, 1, 112–117.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Ана Вескова Шопова, невролог
към Клиника по пароксизмални състояния,
отделение Епилепсия, МБАЛНП „Св.Наум“,
ул. „Любен Русев“ 1, София;
email: ani_ veskova@abv.bg

ФАМИЛНА ХИПЕРИНСУЛИНЕМИЧНА ХИПОГЛИКЕМИЯ С МУТАЦИЯ НА ABCC8 (SUR1) ГЕН СЪС СИМПТОМАТИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ И УМСТВЕНО ИЗОСТАВАНЕ

А. Шопова[1,2]

[1] МБАЛНП „Св. Наум”, София
[2] Катедра по Неврология, Медицински Университет, София

FAMILIAL PERSISTENT HYPERINSULINEMIC HYPOGLYCEMIA WITH ABCC8 (SUR1) GEN MUTATION WITH SYMPTOMATIC EPILEPSY AND MENTAL RETARDATION

A. Shopova[1,2]

[1] UMHATNP “St. Naum”- Sofia
[2] Department of Neurology, Medical University, Sofia

ABSTRACT

Hyperinsulinemic hypoglycaemia (HH) occurs as a result of unregulated insulin secretion from pancreatic beta cells. In newborns it is the most common cause of severe and prolonged hypoglycaemia. HH is a major risk factor for brain damage and subsequent neurological disability, so identification, rapid diagnosis and timely treatment of patients with HH is essential to prevent brain damage. The present case gives a brief description of a patient with HH with an established mutation in the ABCC8 gene encoding the sulphonylurea receptor 1 subunit (SUR1) of potassium- adenosine triphosphate channel (K-ATP). The genealogy, the clinical picture, the diagnostic cascade, the neurological consequences and their development in dynamics, with particular emphasis on epileptic syndrome and mental status, are examined.

Progress in molecular genetics, radiological imaging techniques, conservative treatment or laparoscopic surgery can completely change the clinical approach in children with severe congenital forms of HH.

KEY WORDS: familial hyperinsulinemic hypoglycemia, symptomatic epilepsy, mental retardation.

РЕЗЮМЕ

Хиперинсулинемична хипогликемия (ХХ) се появява вследствие на нерегулирана секреция на инсулин от